

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1959

THÈSE

590
N° de Faculté
1202 J

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Madame **JOLY Monique, Marcelle, Juliette**
Née MATHÉ

Née le 6 Juin 1932 à Sermages (Nièvre)

Présentée et soutenue publiquement le Juin 1959

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
THÉRAPEUTIQUE
DES LEUCOSES LYMPHOBLASTIQUES DE L'ENFANT

*(Traitement des phases évolutives par les corticostéroïdes
et des rémissions par les antimétabolites)*

Président : M. Jean BERNARD, Professeur

IMPRIMERIE NOUVELLE

22, Rue Voltaire — MOULINS (Allier)

1959

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Nom du Candidat :

Madame JOLY

Prénoms :

Monique, Marcelle, Juliette

(éventuellement) :

Nom de jeune fille :

MATHÉ

Date de la soutenance :

Numéro d'ordre :

JOLY Monique, Marcelle, Juliette

Née **MATHÉ**

(Ces deux mentions seront complétées par les services de la Bibliothèque)

Née le 6 Juin 1932 à Sermages (Nièvre)

Présentée et soutenue publiquement le **juin 1959**

1

JOLY (Monique-Marcelle-Juliette), née **MATHÉ**. — Contribution à l'étude thérapeutique des leucoses lymphoblastiques de l'enfant. — *Moullins, Ed. Imp. Nouvelle, 1959, in-8°, 48 p. + IV.*

(*Th. méd. (Et.), Paris, 1959-N° 1.202 J.*)

2

JOLY (Monique-Marcelle-Juliette), née **MATHÉ**. — Contribution à l'étude thérapeutique des leucoses lymphoblastiques de l'enfant. — *Moullins, Ed. Imp. Nouvelle, 1959, in-8°, 48 p. + IV.*

(*Th. méd. (Et.), Paris, 1959-N° 1.202 J.*)

3

JOLY (Monique-Marcelle-Juliette), née **MATHÉ**. — Contribution à l'étude thérapeutique des leucoses lymphoblastiques de l'enfant. — *Moullins, Ed. Imp. Nouvelle, 1959, in-8°, 48 p. + IV.*

(*Th. méd. (Et.), Paris, 1959-N° 1.202 J.*)

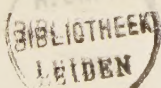
4

JOLY (Monique-Marcelle-Juliette), née **MATHÉ**. — Contribution à l'étude thérapeutique des leucoses lymphoblastiques de l'enfant. — *Moullins, Ed. Imp. Nouvelle, 1959, in-8°, 48 p. + IV.*

(*Th. méd. (Et.), Paris, 1959-N° 1.202 J.*)

IMPRIMERIE NOUVELLE

22, Rue Solitaire — MOULINS (Allier)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. AUBIN (A.), BÉNARD (H.), BROCC (P.), BULLIARD (H.), CADENAT (F.), CHABROL (E.), CHAMPY (C.), CHEVALLIER (P.), DEBRÉ (R.), DONZELOT (E.), GASTINEL (P.), GUILLAIN (G.), HALPHEN (E.), HARVIER (P.), HAZARD (R.), HEUYER (G.), LANTUEJOUL (P.), LAROCHE (G.), LAUBRY (C.), LÉVY-SOLAL (E.), LHERMITTE (J.), LIAN (C.), LOEPER (M.), MARION (G.), MATHIEU (P.), MOCQUOT (P.), MONDOR (H.), MONOD (R.), MOREAU (R.), MULON (P.), OLIVIER (E.), RICHET (C.), STROHL (A.), TANON (L.), VELTER (E.).

DOYEN Léon BINET
Membre de l'Institut

ASSESEUR Jean VERNE

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	CORDIER (G.)
Anatomie (Chaire à titre personnel)	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie	FASQUELLE (R.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
Biologie appliquée à l'Éducation physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Clinique carcinologique (Inst. G. Roussy)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales .	Beaujon SICARD (A.)
	Cochin QUÉNU (J.)
	Hôtel-Dieu MENÉGAUX (G.)
	Saint-Antoine GOSSET (J.)
	Salpêtrière MOULONGUET (P.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	GAUDART-D'ALLAINES
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	CATHALA (J.)

Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)	
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)	
Clinique des maladies métaboliques (Necker)....	HAMBURGER (J.)	
Clinique des maladies du sang (Broussais).....	MARCHAL (G.)	
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	ALAJOUANINE (T.)	
Cliniques médicales....	Broussais	GENNES (L. de)
	Cochin	JUSTIN-BESANÇON (L.)
	Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
	Lariboisière	SOULIÉ (P.)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	DEBRAY (C.)	
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLÉRY-RADOT (L.)	
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)	
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	PETIT-DUTAILLIS (D.)	
Cliniques obstétricales..	Baulelocque	LACOMME (M.)
	Tarnier	N...
	Port-Royal	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)	
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière) .	AUBRY (M.)	
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)..	MARIE (J.)	
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laënnec)	BERNARD (E.)	
Clinique psychiatrique infantile (Salpêtrière)....	MICHAUX (L.)	
Clinique de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul).	LELONG (M.)	
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)	
Clinique stomatologique (Pitié)	DECHAUME (M.)	
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard).	SÈNÈQUE (J.)	
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine).	LEMAIRE (A.)	
Clinique urologique (Cochin)	FEY (B.)	
Electrophysiologie médicale (chaire à titre personnel)	DJOURNO (A.)	
Embryologie	GIROUD (A.)	
Histoire de la médecine et de la chirurgie	N...	
Histologie	VERNE (J.)	
Hygiène des collectivités (chaire à titre personnel)	DEPARIS (M.)	
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	TURPIN (R.)	
Hygiène et médecine préventive.....	JOANNON (P.)	
Médecine du Travail.....	DESOILLE (H.)	
Médecine légale	PIÉDELIEVRE (R.)	
Parasitologie	GALLIARD (H.)	
Pathologie chirurgicale.....	COUVELAIRE (R.)	

	MM.
Pathologie exotique.....	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée.....	LENÈGRE (J.)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale (chaire à titre personnel)	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	N...
Pathologie et thérapeutique générales	GARCIN (R.)
Pharmacologie et matière médicale	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BINET (L.)
Physiologie (chaire à titre personne)	BARGETON (D.)
Physique médicale	DOGNON (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale	PATEL (J.)
Thérapeutique	BROUET (G.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAÎTRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.	Dermato - Syphili- graphie	DUPERRAT B.
Anatomie	{ CABROL (C.) COUINAUD (C.) OLIVIER (G.)	Electro-Radiologie .	LEDOUX-LEBARD (G.)
Anatomie patholo- gique	{ GAUTHIER - VIL- LARS Mlle P.) pr. s. ch. BUSSER (F.) GOUYGOU (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)	Embryologie	TUCHMANN - DU- PLESSIS (H.)
Anesthésiologie ...	VOURC'H (G.)	Hématologie	{ BILSKI - PAS- QUIER (G.) DAUSSET (J.)
Bactériologie	{ NÉVOT (A.), pr. s. ch. BARBIER P. CHRISTOL (D.) TOURNIER (P.)	Histologie	{ COUJARD (R.), pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)
Biochimie médicale	{ DESGREZ (P.), pr. s. ch. POLONOSKI (J.), m. conf. SCHAPIRA (G.), m. conf.	Hydrologie	CORNET (A.)
Biologie médicale .	BOURLIÈRE (F.), m. conf.	Hygiène	{ BOYER (J.), pr. s. ch. CORRE - HURST (Mme L.)
Carcinologie	{ DENOIX (P.) MATHÉ (G.)	Maladies infectieu- ses	{ BASTIN (R.) DUPONT (V.)
		Médecine légale ..	{ DEROBERT (L.), pr. s. ch. HADENGUÉ (A.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.)

	MM.		MM.
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)		AUSSANNAIRE (M.)
Neuro-chirurgie ..	DAVID (M.)		BOUR (H.)
Neurologie	LHERMITTE (F.)		BOUVIER (J.)
	GRANJON (A.)		BOUVRAIN (Y.)
	HERVET (E.)		BRICAIRE (H.)
	LE LORIER (G.)		BRISAUD (H.)
Obstétrique	MORIN (P.)		BROCARD (H.)
	MUSSET (R.)		BUGE (A.)
	ROBEY (M.)		CASTAIGNE m. conf.
	THOYER - ROZAT (J.)		CATINAT (J.)
		Pathologie médicale	CONTAMIN (F.)
Ophthalmologie ...	BRÉGEAT (P.)		COURY (C.)
	SARAUX (H.)		FREZAL (J.)
Orthopédie	JUDET (R.)		HOUSSET (E.)
	RAMADIER (J.)		LAROCHE (Cl.)
Oto-rhino-laryngologie	DEBAIN (J.)		LESOBRE (R.)
	BRUMPT (L. - C.), pr. s. ch.		MACREZ (C.)
Parasitologie	CHABAUD (A.)		NICK (J.)
	BARCAT (J.)		PEQUIGNOT (m. conf.)
	BINET (J.-P.)		ROYER (P.)
	CAUCHOIX (J.)		WOLFROMM (J.)
	CHATELIN (C.-L.)		
	DUBOST (Ch.)		JOSEPH (R.)
	DUBOST (Cl.)		MANDE (R.)
	FAUREL (J.)	Pédiatrie - Puériculture	MOZZICONACCI (P.)
Pathologie chirurgicale	FLABEAU (F.)		POLONOVSKI
	GERMAIN (A.)		ROSSIER (A.)
	LAURENCE (G.), agr. per.		LEVY (Mlle J.), s. ch.
	LORTAT - JACOB (J.-L.)	Pharmacologie ...	BOISSIER (J.)
	LOYGUE (J.)		LECHAT (P.)
	MERCADIER		
	PERROTIN (J.)		PARROT (J.), s. ch.
	ROBERT (H.)	Physiologie	DEJOURS (P.)
	THOMERET (G.)		
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)	Physique médicale.	GOUGEROT (J.)
	CROSNIER (J.)	Pneumo - phtisiologie	
	HARTMANN (L.)		KREIS (B.)
Pathologie expérimentale	LÉPER (J.)	Psychiatrie	PICHOT (P.)
	MAURICE (J.)	Psychiatrie infantile	DUCHÉ (D.)
	PLAS (F.)	Rhumatologie	DELBARRE (F.)
	RICHTER (G.)		

	MM.		MM.
Stomatologie	CERNÉA (P.)	Thérapeutique ...	CHASSAGNE (P.)
	CHAPUT (Mme A.)		LAMOTTE (M.)
	m. c. agr.		
	GRELLET (M.)	Urologie	QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.		MM.
Clinique chirurgi- cale	ABOULKER (P.)	Clinique neuro-rhu- matologique ...	SÈZE (S. de)
	AMELINE (A.)		GRASSET (J.)
	HUGUIER (J.)	Clinique obstétri- cale	LEPAGE (F.)
	LÉGER (L.)		MAYER (M.)
	OLIVIER (C.)		MERGER (R.)
	PADOVANI (P.)		RAVINA (J.)
	POILLEUX (F.)		
Clinique médicale .	ROUX (M.)	Clinique ophtalmo- logique	DESVIGNES (P.)
	VERNE (J.-M.)		OFFRET (G.)
	HAGUENEAU (J.),	Clinique oto-rhino- laryngologique .	MADURO (R.)
	pr. s. ch.		
	BOUDIN (G.)	Clinique pédiatri- que et puéricul- ture	LAPLANE (R.)
	CONTE (M.)		
	DOMART (A.)	Clinique psychiatri- que	BARUK (H.)
	MILLIEZ (P.)		
	PERRAULT (M.)	Clinique urologique	KUSS (R.)
	RAMBERT (P.)		
	THIEFFRY (S.)		
	TURIAF (J.)		

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.), pr. s. ch.
Biochimie médicale	ETTORI (J.), pr. à t. pers.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.), pr. s. ch.
Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Secrétaires	Mme BEURLAND (H.), Mlle CHAIN- TREUIL (G.), Mlle HURÉ (A.)

Conservateur, chargé de la direction de la Bibliothèque	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), GOICHON (A.-M)
Bibliothécaires	Mme CONTET (J.), Mlles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A Monsieur le Professeur ~~Agrégé~~ Jean BERNARD

Professeur de la Chaire de Cancérologie
à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin des Hôpitaux

*qui nous fait l'honneur de bien vouloir
présider cette thèse.*

En témoignage de notre profond respect.



A mon frère le Professeur Agrégé Georges MATHÉ
qui nous a inspiré ce travail.

*En témoignage de ma profonde affec-
tion et admiration.*



A Madame le Docteur Maryse WEIL
*qui a contribué à la réalisation de ce
travail.*

Avec ma vive reconnaissance.



INTRODUCTION

La majorité des leucoses aiguës de l'enfant sont lymphoblastiques (59). Si les autres variétés, myéloblastique, promyélocytaire, monoblastique, à cellules monocytoides ne sont que très exceptionnellement sensibles aux moyens thérapeutiques actuellement disponibles, et, partant, n'ont pratiquement été l'objet d'aucun progrès thérapeutique, les leucoses lymphoblastiques sont fréquemment sensibles à divers traitements classiques ou récents: transfusions (15), exsanguino-transfusions (4, 14, 66), corticostéroïdes (1, 31, 34, 39, 65, 70, 71, 73, 74) et antimétabolites (9, 19, 20, 21, 22, 23, 26, 29, 42, 43, 45, 61, 62, 67, 79).

Nous nous proposons dans ce travail: a) de rappeler les principaux moyens thérapeutiques actuellement utilisables en France, les principales méthodes d'association et de combinaison; b) de décrire les résultats obtenus en traitant systématiquement toutes les leucoses lymphoblastiques de l'enfance par les corticostéroïdes pendant les phases évolutives et par les antimétabolites pendant les rémissions. L'hypothèse d'étude est la suivante: on obtient facilement et fréquemment des rémissions avec les corticostéroïdes, plus facilement et plus fréquemment qu'avec les antimétabolites. Un état de rémission apparemment complète () est fréquemment acquis dans lequel le nombre des cellules leucosiques est extrêmement réduit. Il est raisonnable de penser que ces rares cellules sont résistantes aux stéroïdes. Elles ne sont pas pour autant résistantes aux antimétabolites. Il est donc tentant d'administrer les antimétabolites au moment où ces cellules sont si rares. Le nombre d'éléments à la fois résistants aux stéroïdes et aux antimétabolites risque d'être infime (et peut-être, chez certains malades, nul). S'il est nul, on peut espérer guérir le patient sauf si apparaît une résistance secondaire.*

Indiquons dès maintenant qu'aucun malade n'a été guéri, que tous ont présenté des rechutes. Mais les résultats sont néanmoins encourageants; en particulier les premières rémissions sont très longues, la durée totale de la maladie semble également supérieure à celle obtenue avec les autres combinaisons.

(*) Nous entendons par rémission apparemment complète un état caractérisé par l'absence de tout signe clinique et par un hémogramme et un myélogramme normaux.



DONNÉES EXTRAITES DE LA LITTÉRATURE

1) L'HISTOIRE DU TRAITEMENT DES LEUCOSES AIGUES.

Le caractère le plus frappant des leucoses aiguës lymphoblastiques dans le cadre des affections tumorales malignes est d'être, de tous les cancers, le plus sensible aux thérapeutiques médicales (si inefficaces dans presque toutes les autres variétés) tout en demeurant constamment mortel.

Divers traitements biologiques, hormonaux, chimiothérapiques sont capables de faire régresser l'hyperplasie cellulaire maligne, apparemment complètement, et souvent très rapidement. Que ces traitements soient utilisés isolément ou en addition ou en combinaison, qu'un traitement d'entretien soit administré ou non durant les phases de rémission, la rechute est fatale. D'autres rémissions peuvent être obtenues; à chacune succèdera non moins fatalement une rechute. Et fatalement enfin l'une des rechutes sera résistante à tous les moyens thérapeutiques disponibles, et mortelle.

La résistance a fait l'objet de très nombreux travaux expérimentaux et cliniques. Elle pose des problèmes biologiques communs à la résistance des micro-organismes aux antibiotiques et à la résistance de tous les êtres vivants à diverses agressions qu'ils rencontrent. Elle pose aussi au médecin des problèmes de thérapeutique pratique dont quelques solutions permettent déjà, sinon de la supprimer, au moins de la retarder.

Les transfusions sanguines (de sang total) administrées à forte dose, sans autre thérapeutique associée, permettent d'obtenir dans la première phase évolutive de la leucose aiguë lymphoblastique des rémissions incomplètes dans 1 cas sur 10 et des rémissions apparemment complètes dans 1 cas sur 200 (15, 66).

L'exsanguino-transfusion appliquée depuis 1947 peut induire, au cours des premières phases évolutives, des rémissions incomplètes

dans 1 cas sur 3 et des rémissions apparemment complètes dans 1 cas sur 5 (13, 14). Elle est d'ordinaire inefficace dans les rechutes. Son action qui ne réside certes pas dans la simple soustraction des cellules anormales n'est pas élucidée.

Presque simultanément, vers 1948, deux autres moyens thérapeutiques se sont présentés aux hématologistes: l'A.C.T.H. et les antifoliques, premiers membres respectifs de deux groupes de substances dont le nombre n'a cessé de croître dans les dix années qui ont suivi: les substances à action cortico-surrénalienne, les antimétabolites (on a donné ci-dessus les principales références bibliographiques).

Aujourd'hui s'ouvre un nouvel espoir, l'irradiation totale suivie de greffe de moelle osseuse: nous renvoyons pour ce sujet aux références bibliographiques 54, 55, 56, 57, 58 et 60.

2) MOYENS THÉRAPEUTIQUES ACTUELLEMENT DISPONIBLES POUR L'USAGE CLINIQUE.

Les *transfusions* conservent la place fondamentale dans le traitement des leucoses aiguës lymphoblastiques: a) traitement symptomatique contre l'anémie et l'insuffisance hémostatique; b) traitement antileucoblastique aussi: elles peuvent induire, à elles seules, comme on l'a dit plus haut, des rémissions; elles semblent potentialiser l'action des autres moyens thérapeutiques. Il convient cependant d'inscrire ici la réserve suivante: si la greffe de moelle après conditionnement par irradiation totale doit prendre une place importante dans le traitement des leucoses aiguës, on doit se demander si une raison d'échec de cette greffe ne pourra pas résider dans le traitement transfusionnel du malade avant l'irradiation, celui-ci pouvant être capable d'immuniser le sujet contre les antigènes de la moelle osseuse (2). Ce problème, non résolu actuellement, mérite d'être posé et connu.

L'*exsanguino-transfusion*, qui fut le premier moyen thérapeutique permettant d'obtenir assez fréquemment des rémissions apparemment complètes, a perdu, du fait de sa réalisation difficile, la place qu'elle occupait en pratique avant la venue des hormones à action cortico-surrénalienne et des antimétabolites. Elle mérite cependant de garder l'attention des chercheurs pour tenter d'élucider son mécanisme d'action dont la connaissance ouvrira peut-être d'autres voies de recherche. Elle pose le même problème que les transfusions, en ce qui concerne le danger d'une éventuelle immunisation contre les cellules médullaires qu'on pourrait être amené à greffer.

Les *hormones à action cortico-surrénalienne* actuellement disponibles sont nombreuses. On trouvera la liste des principales d'entre elles et les doses habituellement utilisées dans le tableau I.

Très schématiquement, elles sont fréquemment efficaces dans les leucoses aiguës lymphoblastiques : administrées à petites doses, elles donnent une première rémission dans 35 à 50 % des cas selon les statistiques ; administrées à fortes doses, elles permettent d'obtenir une rémission apparemment complète dans plus de 70 % des cas (31, 50).

Il semble que les fortes doses puissent agir lorsque l'effet des petites doses est épuisé.

TABLEAU I

LES HORMONES A ACTION CORTICO-SURRÉNALIENNE

COMPOSÉ	MODE D'ADMINISTRATION	DOSES MODÉRÉES	DOSES FORTES
Hydrocortisone	Per os	30 à 200 milligrammes	300 milligrammes à 2 grammes
Cortisone	Per os	50 à 300 milligrammes	500 milligrammes à 5 grammes
	par voie intra- musculaire	50 à 300 milligrammes	500 milligrammes à 5 grammes
Δ_1 cortisone	Per os	10 à 50 milligrammes	100 à 500 milligrammes
Δ_1 hydrocortisone	Per os	10 à 50 milligrammes	100 à 500 milligrammes
16 hydroxy-9- α fluoro- Δ_1 hydrocortisone	Per os	10 à 50 milligrammes	100 à 500 milligrammes
9 α fluoro- hydrocortisone	Per os	3 à 15 milligrammes	50 à 400 milligrammes

Les *antimétabolites* peuvent être classés en plusieurs groupes selon la structure chimique du métabolite dont ils sont l'antagoniste. On trouvera cette classification, la liste des principales substances et les doses utilisées chez l'homme sur le tableau II.

TABLEAU II

LISTE DES PRINCIPAUX ANTI-MÉTABOLITES

TYPE D'ACTION	NOM CHIMIQUE	NOM SIMPLIFIÉ	MODE D'ADMINISTRATION	DOSE UTILISÉE	ACCIDENTS THÉRAPEUTIQUES
Antipurique	Mercapto-6-purine		Voie orale	2,5 milligr. par kilog. et par jour	Exceptionnels et tardifs. Aplasies médullaires. Des hépatites ont été signalées.
"	Thioguanine		Voie orale	1,5 milligr. par kilog. et par jour	Les mêmes que pour la 6-mercaptopurine.
Anti-uracile	Fluoro-5-uracile		Voie parentérale	5 milligr. par kilog. et par jour	Troubles digestifs. Thrombopénie. Leucopénie.
Anti-thymine	Chlorhydrate de chloro 2' benzyl thio 2 diméthyl amino 4 méthyl 5 pyrimidine	D G 428	Voie orale	1 milligr. par kilog. et par jour	
Antifolique	Acide amino 4 ptéroyl glutamique	Amniophtérine	Voie orale	0,5 milligr. par jour chez l'enfant 1 milligr./j. chez l'adulte	Nécroses buccales survenant entre le 11 ^e et le 1 ^{er} jour.
"	Acide amino 4 N 10 méthyl ptéroyl glutamique	A-méthoptérine	Voie orale	2,5 milligr. par jour chez l'enfant 5 à 7,5 milligr./j. chez l'adulte	Exceptionnels.

En pratique, on dispose en France de la 6-mercapto-purine, de l'aminoptérine et de l'A-méthoptérine.

La 6-mercapto-purine. Sa synthèse est le résultat de recherches systématiques sur les antimétabolites poursuivies par HITCHINGS (45), CLARKE, PHILIPS, STERNBERG, STOCK, ELION et HITCHINGS (26) montrèrent, en 1953, son pouvoir inhibiteur sur le sarcome 180 de la souris. BURCHENAL et ses collaborateurs (22) ont les premiers mis en évidence l'efficacité de la 6-mercapto-purine sur la leucémie aiguë et la leucémie myéloïde chronique et son inefficacité sur d'autres formes de cancers et de leucémies. A la dose classique de 2,5 milligrammes par kilog et par jour, l'administration peut être poursuivie très longtemps sans incident. L'action est relativement longue à s'exercer et ne se manifeste guère avant le dixième jour de la cure, souvent plus tardivement.

L'aminoptérine. Le remplacement de l'hydroxyle dans la formule de l'acide folique empêche sa transformation en acide folinique indispensable à la synthèse des purines. Il est utilisé à la dose habituelle de 0,5 milligramme par jour chez l'enfant, 1,5 milligramme par jour chez l'adulte. Son action est rapide et s'exerce déjà vers le cinquième jour. Sa toxicité est importante: ses premières manifestations, petites nécroses buccales, seront recherchées avec un soin particulier à partir de la deuxième semaine du traitement; l'association de troubles digestifs, nécroses buccales, vomissements, diarrhées surtout, et d'hémorragies liées à l'atteinte plaquettaire constituent la classique et dramatique « crise amino-ptérinique » qui survient vers le quinzième jour.

L'A-méthoptérine. L'acide amino-4-N-10-méthyl ptéroyl-glutamique ou A-méthoptérine est d'action plus lente que le produit précédent et de toxicité beaucoup moins grande. S'il est administré à la dose de 2,5 milligrammes par jour chez l'enfant, 5 à 7,5 milligrammes par jour chez l'adulte, les incidents thérapeutiques sont exceptionnels.

L'azasérine. Cet antibiotique, isolé d'un streptomyces, homologue clinique de la L glutamine, agit en antagoniste de cette dernière, bloquant la transformation du formylglycinamide en formylglycinamide. Par une voie différente des antipurines, il inhibe donc, lui aussi, la synthèse des bases purines. On l'utilise chez l'homme à la dose de 8 à 10 milligrammes par kilog de poids et par jour, par voie veineuse ou par voie buccale; la dose totale peut aller jusqu'à 200 milligrammes par kilog de poids. Les incidents digestifs sont habituels: stomatite apparaissant vers le cinquième jour et suivie de nausées et de vomissements; la chute des leucocytes est fréquente, celle des plaquettes exceptionnelle. Selon BURCHENAL (19), ce produit, qui isolé ne provoque que de rares rémissions, potentialiserait l'action de la 6-mercapto-purine lorsqu'il est administré en association avec cet antimétabolite.

3) ASSOCIATIONS ET COMBINAISONS.

Des études antérieures (6, 7) ont montré que l'association des hormones cortico-surréaliennes avec les antimétabolites — qu'il s'agisse des antifoliques ou des antipurines — augmente le pourcentage des rémissions au cours de la première phase évolutive comme au cours des rechutes et, dans le cas des antifoliques, diminue les manifestations de toxicité.

Par contre, la triple association des hormones corticoïdes, des antifoliques et des antipurines ne paraît pas supérieure à la double association des hormones avec un seul métabolite (12).

BURCHENAL (20) a signalé que l'adjonction aux antipurines de l'azasérine — qui inhibe également mais par une autre voie la synthèse des bases purines — favorise l'action de ces antimétaboliques. Nous n'avons aucune expérience de cette association.

J. BERNARD, G. MATHÉ et M. WEIL (7) ont étudié deux méthodes de répartition dans le temps de ces divers moyens thérapeutiques ou de leurs associations: a) la méthode d'association d'emblée et à chaque poussée des trois moyens; b) la méthode d'« économie » utilisant les divers médicaments autant que possible isolément, le but étant de garder en réserve le plus longtemps possible, les produits auxquels le malade n'est pas résistant.

a) La méthode de la triple association d'emblée et à chaque rechute procure facilement une première rémission, permet d'en obtenir plusieurs. Mais ni leur nombre, ni leur durée, ni leur qualité ne sont supérieures à ceux que fournit la méthode dite d'« économie ».

b) La méthode d'« économie » comporte deux variantes. Dans la première, l'aspect de la période évolutive initiale indique le médicament à utiliser; celui-ci est alors employé seul autant que possible jusqu'à l'apparition de la résistance; à ce moment, on utilise le produit le mieux adapté à l'aspect clinique et hématologique de la période évolutive en cours et celui-ci est utilisé à son tour jusqu'à l'installation de la résistance. Dans une seconde variante, les trois moyens thérapeutiques sont également utilisés isolément, mais leur choix à chaque période évolutive est commandé par l'aspect de celle-ci sans qu'il s'agisse d'épuiser progressivement l'action des divers médicaments.

II

ÉTUDE PERSONNELLE

Cette étude porte sur les résultats observés en traitant des enfants atteints de leucose aiguë lymphoblastique par les hormones cortico-surréaliennes à fortes doses pendant les phases évolutives, jusqu'à rémission complète, par les antimétabolites durant les rémissions.

Nous n'avons retenu que les observations d'enfants n'ayant reçu aucun traitement préalable et suivis dans le service du Professeur Jean BERNARD (avec G. MATHÉ et M. WEIL) pendant toute l'évolution de leur maladie.

A) MALADES ÉTUDIÉS ET MÉTHODES.

1) *Age et sexe des patients.*

La répartition des 40 enfants selon l'âge varie entre 1 an et 15 ans.

La répartition des enfants selon le sexe est la suivante: 24 garçons, 16 filles.

2) *La leucose aiguë lymphoblastique.*

La leucose aiguë lymphoblastique est la forme de leucose la plus souvent rencontrée chez l'enfant puisqu'une statistique récente a montré que sur 80 leucoses aiguës de l'enfant âgé de moins de 15 ans, ce type cytologique était retrouvé 67 fois (59).

La symptomatologie est variable: douleurs osseuses, fièvre, infiltration des organes hématopoïétiques sont fréquents; les signes hémorragiques sont constitués par du purpura, des ecchymoses, des épistaxis et des gingivorragies; par contre les hémorragies digestives ou

urinaires sont exceptionnelles. Des signes cutanés, à type de leucémides en particulier, ne sont guère rencontrés que chez le nourrisson et les gingivites, caractéristiques des leucoses à myéloblastes, sont ici inhabituelles. L'anémie presque constante est normochrome. La pâleur qui la traduit est fréquemment le signe révélateur de la leucose; le chiffre des globules blancs est variable, tantôt abaissé, tantôt au contraire franchement augmenté; le taux des polynucléaires est le plus souvent effondré, expliquant la facilité de ces sujets à contracter des surinfections microbiennes ou mycosiques. Si la thrombopénie n'a pas la constance que lui avait prêtée certains auteurs, surtout dans les formes lymphoblastiques, elle demeure un signe majeur de la leucose aiguë; elle s'accompagne d'allongement du temps de saignement, de fragilité capillaire, d'irrétactilité du caillot, d'un allongement du temps de coagulation dans le test de tolérance à l'héparine, d'une diminution de la consommation de la prothrombine, d'une diminution de l'activité plaquettaire du sérum. Parmi les autres troubles de l'hémostase, les modifications du complexe prothrombique ne sont pas rares; par contre, la fibrinolyse, si souvent retrouvée dans les leucoses à promyélocytes, est peu fréquente dans cette forme cytologique. Le pronostic de la leucose à lymphoblastes est relativement meilleur que celui des autres formes, et ceci tient au fait que seules les leucoses à lymphoblastes sont sensibles à l'influence des traitements actuels, susceptibles, comme nous allons l'étudier, de provoquer de longues rémissions.

3) *Le traitement d'attaque.*

Il associe des transfusions de sang frais à une hormone cortico-surrénalienne; le nombre de transfusions, variable selon l'intensité de l'anémie, est le plus souvent de six ou sept et la quantité quotidienne de sang injecté, selon le poids de l'enfant, est en général comprise entre 150 et 300 milligrammes.

L'hormone cortico-surrénalienne utilisée est le plus souvent la Δ_1 Cortisone à la dose habituelle de 3 milligrammes par kilog de poids et par jour; un régime strictement désodé est respecté. Au traitement sont associés systématiquement du chlorure de potassium à raison de 0,50 gramme à 1 gramme par jour ainsi que la mycostatine en raison de son effet préventif sur l'apparition des candidoses, si fréquentes chez ces malades; par contre, nous n'utilisons les antibiotiques qu'en cas de forte fièvre ou d'infection caractérisée.

Durant le traitement d'attaque, les enfants sont généralement hospitalisés. Ils subissent tous les trois jours un examen sanguin comportant: numération des hématies, des leucocytes et des plaquettes et formule leucocytaire.

Ce n'est que lorsque cet examen est normal, montrant en particulier un chiffre des plaquettes égal ou supérieur à 200.000 et une

proportion de polynucléaires supérieure à 45 %, qu'un myélogramme est pratiqué, permettant d'affirmer, s'il y a moins de 10 % de lymphoblastes, la rémission complète.

4) *Le traitement d'entretien.*

Dès que la rémission complète, vérifiée par un myélogramme, est certaine, les doses quotidiennes de Δ_1 cortisone sont progressivement réduites à raison de cinq milligrammes chaque jour jusqu'à suppression complète; au cours de la semaine qui suit l'arrêt de ce traitement, sont pratiquées deux ou trois injections intramusculaires d'A.C.T.H.; chlorure de potassium et mycostatine sont interrompus et le régime salé est peu à peu autorisé. Tandis que le traitement hormonal est progressivement supprimé, le traitement par les anti-métabolites est entrepris. Nous avons utilisé la 6-mercapto-purine à la dose quotidienne de 2,5 milligrammes par kilog de poids et par jour. Chez quinze enfants, nous y avons associé un antifolique à dose discontinue, le plus souvent l'aminoptérine à raison de 0,5 milligramme trois ou quatre fois par semaine; nous y avons rapidement renoncé, préférant économiser cette série chimique pour le stade de résistance acquise aux hormones cortico-surrénaliennes et aux anti-purines: l'étude rétrospective de ces cas confirme, comme nous le verrons, l'inutilité de cette association. Durant la période d'entretien, les enfants ne sont plus hospitalisés; ils subissent, chaque mois, à l'hôpital, un examen clinique et un examen hématologique, comportant numération des hématies, des leucocytes, des plaquettes, et formule leucocytaire. Devant tout signe anormal, clinique (pâleur, asthénie, douleurs osseuses) ou hématologique (anémie, neutropénie par exemple), une ponction osseuse est pratiquée afin de dépister la rechute.

5) *Traitement des rechutes.*

Les rechutes sont soumises au même schéma thérapeutique que la période évolutive initiale, c'est-à-dire que leur est appliqué le traitement d'attaque tel que nous l'avons décrit, suivi, lorsqu'il y a rémission, du traitement d'entretien. Signalons toutefois que la dose quotidienne de Δ_1 cortisone appliquée au cours des rechutes est en général de 5 milligrammes par kilog et par jour, c'est-à-dire une posologie presque double de celle qui fut utilisée au cours de la première période évolutive. Le traitement d'entretien, lui, est appliqué sans modification.

B) RÉSULTATS.

1) *Etude de la première rémission complète.*

a) *Sa fréquence.* Nous avons obtenu une rémission complète dans 35 cas sur 40, soit un pourcentage de 88 % ; nous définissons comme rémission complète l'association d'un état clinique normal, d'un hémogramme normal comportant en particulier plus de 200.000 plaquettes et une neutrophilie relative supérieure à 40 % et d'un myélogramme où se comptent moins de 10 % de lymphoblastes.

Parmi les cinq échecs, il faut souligner que, dans un cas, le traitement a été interrompu après un mois alors qu'une amélioration hématologique se dessinait; sa poursuite au delà du terme habituel eût peut-être entraîné une rémission; chez un autre enfant, la rémission hématologique a été obtenue mais les signes cliniques (fièvre, hépatomégalie) ont persisté. Enfin, chez les trois autres patients, la résistance au traitement a été nette, le chiffre des lymphoblastes s'élevant progressivement malgré la poursuite d'un traitement hormonal à fortes doses. Les échecs sont imprévisibles; tout au plus, peut-on remarquer que ces cinq formes étaient hyperleucocytaires avec un chiffre initial de leucocytes compris entre 40.000 et 50.000; mais ce facteur, dont on soupçonne le pronostic général défavorable, ne peut être retenu ici car, sur les trente-cinq cas de rémissions complètes on trouve quatre formes très hyperleucocytaires (plus de 60.000 leucocytes) qui ont vite et bien réagi au traitement.

b) *Durée du traitement hormonal nécessaire pour obtenir la rémission.* La durée du traitement par la Δ_1 cortisone nécessaire pour obtenir une rémission complète a été variable dans nos observations: la médiane de cette durée a été de 30 jours avec des extrêmes de 6 et 60 jours; ajoutons cependant que, chez les quatre enfants chez lesquels un myélogramme établi soixante jours après le début du traitement hormonal a été normal, nous n'avons pas la preuve que, s'il avait été fait plus tôt, nous n'aurions pas surpris une rémission plus précoce: il s'agissait en effet d'enfants mal adaptés à l'hôpital, que leurs parents avaient ramenés chez eux au cours du traitement d'attente, contrairement à l'usage et qui, de ce fait, ont été suivis moins étroitement que les autres.

La durée de l'évolution antérieure de la leucose, c'est-à-dire le délai écoulé entre les premières manifestations et l'institution de la thérapeutique nous a paru sans influence sur la durée nécessaire du traitement hormonal; sans doute est-ce là une donnée fort imprécise variable selon l'attention des familles; toutefois, nos résultats sont les suivants: chez vingt-trois enfants, les premières manifestations cliniques ont été reconnues un mois ou moins d'un mois avant l'institution du traitement; chez ces enfants, la médiane de la durée efficace est de 30 jours. Chez six d'entre eux, les premiers signes pathologiques

remontaient à deux mois ou à un délai compris entre un et deux mois; chez ceux-ci, la médiane de la durée efficace est de 30 jours. Enfin, chez six enfants chez lesquels les signes cliniques étaient apparus deux mois ou plus de deux mois avant le début du traitement hormonal, la médiane de la durée efficace est de 26 jours.

La leucocytose initiale, non plus, ne paraît guère modifier la durée efficace du traitement hormonal; ainsi, pour les huit formes leucopéniques où le chiffre initial des leucocytes était inférieur à 5.000, la médiane de la durée efficace est de 40 jours avec des extrêmes de 24 et 60 jours. Dans les dix-huit formes hyperleucocytaires, la médiane de la durée efficace est de 30 jours avec des extrêmes de 6 et 49 jours. Enfin, dans les neuf formes où la leucocytose initiale était comprise entre 5.000 et 15.000, la médiane de la durée du traitement efficace est également 30 jours avec des extrêmes de 20 et 60 jours.

c) *Les étapes cliniques et hématologiques qui précèdent la rémission.* Si la rémission complète n'est obtenue, comme nous venons de le constater, qu'après un certain délai, les premières modifications sont précoces; en trois ou quatre jours, on assiste le plus souvent à une transformation totale de l'état clinique de l'enfant: fièvre, douleurs osseuses, adénopathies disparaissent; l'enfant redevient gai, recommence à jouer.

Dans le même temps, les hémogrammes subissent des modifications souvent en rapport avec la leucocytose initiale. En effet, on assiste toujours à l'effondrement rapide des fortes hyperleucocytoses avec disparition des lymphoblastes du sang périphérique. Lorsque le chiffre des globules blancs est initialement normal ou discrètement élevé, il s'abaisse généralement dans un premier temps sous l'influence du traitement. Dans les formes leucopéniques, au contraire, on constate habituellement l'élévation du nombre des globules blancs. Chez quatre enfants à leucocytose initiale discrètement augmentée, soit dans 10 % des cas, la leucopénie a été considérable, comprise entre 200 et 800 globules blancs: nous n'avons malheureusement pas étudié d'assez près les réticulocytes pour pouvoir affirmer ou infirmer la simultanéité de cette cytopénie dans la série rouge; signalons que la thrombopénie, elle, ne s'aggrave pas parallèlement et qu'au contraire, chez deux enfants, le chiffre des plaquettes a un peu augmenté. Quoi qu'il en soit, ces faits qui surviennent autour du dixième jour du traitement, ne doivent pas empêcher sa poursuite. Ils pourraient peut-être étayer l'hypothèse selon laquelle les hormones cortico-surréna-liennes agissent par un mécanisme cytolytique; ce phénomène est bref et lui succède une phase d'hyperplasie myéloïde; les myélogrammes, au début de celle-ci, montrent l'importance de la réaction promyélocytaire (une proportion de 30 % de promyélocytes n'est pas exceptionnelle) qui ne doit pas faire évoquer le diagnostic de leucose à promyélocytes; les hémogrammes montrent l'augmentation des polynucléaires, assez souvent une hyperleucocytose modérée avec passage

dans le sang de quelques granulocytes immatures, métamyélocytes myélocytes. C'est alors que sur un nouveau myélogramme, dépourvu de lymphoblastes, dont la cellularité est très riche, apparaît le plus souvent une hyperplasie myéloïde voisine de 80 %. La rémission complète est, alors, acquise.

d) *Durée de la première rémission complète.* La médiane de la durée de la première rémission complète, chez les trente-cinq enfants où celle-ci a été obtenue, est de 7 mois avec des extrêmes de 20 jours et de 18 mois. Nous n'avons pas pu dégager de facteur susceptible de l'influencer.

Ainsi, dans les neuf formes leucopéniques où le chiffre initial de leucocytes était inférieur à 5.000, la médiane de la durée de la première rémission complète est 8 mois, avec des extrêmes de cinq et quinze mois; dans les formes hyperleucocytaires où le chiffre initial des leucocytes était supérieur à 20.000, elle est 6 mois, avec des extrêmes de 20 jours et de 18 mois; chez les huit enfants dont la leucocytose initiale était comprise entre 5.000 et 15.000, la médiane de la rémission est de 7 mois avec des extrêmes de 4 et 12 mois.

La durée du traitement hormonal d'attaque n'influence pas non plus la longueur de la rémission; chez les quatorze enfants traités par les hormones pendant moins de 1 mois, la médiane de la durée de la rémission est de 6 mois avec des extrêmes de 3 et 12 mois; chez les dix enfants traités pendant 1 mois par les hormones, elle est de 7 mois avec des extrêmes de 2 et 18 mois; chez les onze enfants traités pendant plus de 1 mois, elle est de 7 mois, avec des extrêmes de 3 et 15 mois.

L'association à la 6-mercapto-purine d'un antifolique à dose discontinue, il est vrai, ne retarde pas le moment de la résistance puisque chez les quinze enfants traités par cette combinaison, la médiane de la durée de la rémission complète est 5 mois 1/2 avec des extrêmes de 3 et 13 mois.

2) *Etude de la seconde rémission complète.*

a) *Sa fréquence.* Parmi les trente-cinq enfants ayant présenté une première rémission complète, neuf enfants ont eu une deuxième rémission complète provoquée par la Δ_1 cortisone à raison de cinq milligrammes par kilog et par jour: le pourcentage est donc de 22 % par rapport au nombre initial d'enfants auquel est appliquée la méthode.

Nous n'avons pu reconnaître aucun facteur permettant de prévoir cette seconde rémission complète.

Sans doute s'agissait-il dans les neuf cas d'enfants dont la leucocytose initiale était peu modifiée, comprise entre 3.000 et 5.000. Ce facteur toutefois n'est pas spécifique et ces faits confirment seulement

que les formes très cytopéniantes ou très hyperleucocytaires sont d'un plus mauvais pronostic que les autres. Contrairement à ce que l'on aurait pu prévoir, ces succès thérapeutiques au terme d'une première rechute succèdent à une rémission initiale longue; ainsi chez ces neuf enfants, la médiane de la durée de la première rémission complète est 9 mois, avec des extrêmes de 6 mois et de 18 mois, tandis que la médiane de la durée de l'évolution antérieure de la leucose est de 10 mois.

b) *La durée du traitement hormonal nécessaire pour obtenir la seconde rémission et les étapes cliniques et hématologiques qui la précèdent.* Chez les neuf enfants ayant présenté une seconde rémission complète par la Δ_1 cortisone, la médiane de la durée du traitement efficace est 30 jours avec des extrêmes de 20 et 50 jours. On peut noter qu'il s'agit sensiblement du même délai que lors de la première rémission.

Ici encore, l'amélioration clinique et hématologique est rapide lorsqu'il s'agit de formes encore sensibles. Chez deux enfants, nous avons observé, vers le 12^e jour, une leucopénie profonde, telle que nous l'avons décrite au cours de la première cure hormonale; chez six autres enfants, les leucocytes se sont abaissés également mais de façon moins dramatique sous l'effet de la Δ_1 cortisone. Dans une deuxième étape, nous avons assisté à une hyperplasie myéloïde superposable à celle que nous avons décrite au cours du premier traitement d'attaque. Au contraire, lorsqu'il s'agit de formes résistantes, l'aggravation clinique et hématologique se poursuit inexorablement malgré le traitement.

c) *La durée de la deuxième rémission complète.* Chez ces neuf enfants, la médiane de la durée de la rémission complète est de 3 mois, avec des extrêmes de 13 jours et 9 mois. Cette durée ne paraît influencée ni par celle de la première rémission complète, ni par celle du deuxième traitement par la Δ_1 cortisone. Les enfants dont la deuxième rémission complète a duré moins de 2 mois avaient eu une première rémission moyenne de 9 mois; les enfants dont la deuxième rémission complète a duré plus de 2 mois et moins de 4 mois avaient une première rémission moyenne de 11 mois; les enfants dont la deuxième rémission complète a duré plus de 4 mois avaient eu une première rémission moyenne de 9 mois. Compte tenu du petit nombre de cas, ces écarts n'ont certainement aucune valeur significative.

De même, chez les enfants dont la durée de la deuxième rémission complète a été inférieure à deux mois, la durée moyenne du deuxième traitement de Δ_1 cortisone avait été 30 jours; chez les enfants dont la durée de la deuxième rémission complète a été supérieure à 2 mois et inférieure à 4 mois, elle a été de 30 jours; chez les enfants dont la deuxième rémission complète a duré plus de 4 mois, elle a été 36 jours. Ces faits résumés sont dans le tableau III.

TABLEAU III

DURÉE MOYENNE DE LA DEUXIÈME RÉMISSION COMPLÈTE (EN MOIS)	DURÉE MOYENNE DE LA PREMIÈRE RÉMISSION COMPLÈTE (EN MOIS)	DURÉE MOYENNE DE LA 2° CURE DE Δ_1 CORTISONE (EN JOURS)
< 2	9	30
< 4	11	30
> 4	9	36

3) Etude de la troisième rémission complète.

a) *Sa fréquence.* Chez trois des neuf enfants ayant présenté une troisième rechute, nous n'avons pas respecté le schéma thérapeutique habituel, associant d'emblée, devant la gravité des signes cliniques et hématologiques, un antifolique (méthotrexate) à la Δ_1 cortisone. Signalons que cette association n'a pas retardé une évolution rapidement défavorable. Chez les six autres enfants, nous avons enregistré trois échecs et trois rémissions complètes. Les trois échecs concernent des enfants parvenus respectivement au quatorzième, quinzième et dix-neuvième mois de la maladie. Malgré le traitement, une hyperthermie irréductible s'est rapidement installée, entraînant deux fois la mort tandis que dans le troisième cas, celle-ci fut provoquée par une hémorragie intestinale.

Les trois rémissions concernent des enfants parvenus respectivement au treizième, vingtième et vingt-deuxième mois de la maladie.

b) *La durée du traitement hormonal nécessaire pour la provoquer et les étapes qui la précèdent.* Là encore, la durée efficace du traitement hormonal a été 30 jours; l'amélioration clinique a été rapide et chez deux enfants, on a assisté vers le quinzième jour à une profonde leucopénie transitoire (moins de 500 leucocytes); l'hyperplasie myéloïde a par contre été moins nette qu'au cours des rémissions précédentes.

c) *La durée de la troisième rémission complète.* La rémission complète a persisté deux mois et demi chez deux enfants, un mois chez le troisième. Dans un cas, chez l'enfant parvenu au dix-septième mois de son évolution, la rechute a coïncidé, semble-t-il, avec l'installation de la résistance absolue, car il n'a plus été possible de provoquer de rémission par le méthotrexate et le décès est survenu rapidement. Par contre, chez les deux autres enfants, l'association de

méthotrexate et de Δ_1 cortisone à fortes doses a provoqué une quatrième rémission complète qui persiste actuellement après une évolution de la maladie supérieure à deux ans.

4) *Durée d'évolution totale de la leucose.*

Parmi les 40 enfants dont nous avons retenu les observations, 9 survivent actuellement après des durées d'évolution supérieures à 12 mois dans tous les cas, supérieures à 15 mois dans sept cas.

Nous pouvons donc indiquer avec certitude le nombre d'enfants chez lesquels la durée d'évolution a dépassé 12 mois, soit 35 enfants sur 40, c'est-à-dire un pourcentage de 88 %. Quinze enfants ont dépassé 15 mois, 2 les dépasseront peut-être. Dans ce dernier cas, le pourcentage d'enfants dépassant 15 mois serait de 42 %. Enfin, neuf enfants évoluent actuellement depuis plus de 20 mois et il se peut que cinq autres enfants atteignent cette survie.

COMPARAISON AVEC LES AUTRES COMBINAISONS THÉRAPEUTIQUES

Nous avons repris quarante dossiers d'enfants âgés de moins de quinze ans, également atteints de leucose aiguë du type lymphoblastique dont l'évolution a été suivie dans le service du Professeur Jean BERNARD.

Nous nous proposons de confronter les résultats acquis alors avec ceux que nous venons d'exposer.

A) MÉTHODES.

Ces quarante dossiers ne sont pas homogènes. Un caractère commun les unit : il n'a jamais été prescrit dans cette série de traitement durant les rémissions : chez trente enfants a été appliqué le traitement dit d'économie, c'est-à-dire l'utilisation d'une seule drogue à la fois, dont le choix est commandé par l'aspect de la leucose ; il existe deux variétés de traitement d'entretien selon que l'on réutilise le même médicament jusqu'à la résistance ou que l'on prescrit à chaque rechute le traitement le mieux adapté à son allure symptomatique ou évolutive ; ainsi quinze enfants ont eu comme premier traitement une hormone cortico-surrénalienne seule, quinze enfants un antipurine (la 6-mercaptopurine) seul.

Sept enfants, au contraire, ont été traités d'emblée par l'association hormone cortico-surrénalienne et 6-mercaptopurine tandis que trois enfants étaient soumis à la triple association : hormone cortico-surrénalienne, 6-mercaptopurine et aminoptérine.

Ajoutons que les hormones cortico-surréniennes les plus souvent utilisées au cours de ces traitements ont été la cortisone ou l'hydrocortisone à une dose variant entre 100 et 200 milligrammes.

B) RÉSULTATS.

1) *Fréquence de la première rémission complète.*

Dans ce groupe de quarante dossiers, nous avons obtenu 27 rémissions complètes au cours du premier traitement; ainsi le pourcentage de rémissions complètes est de 67 %. L'analyse des résultats selon le traitement appliqué est donné sur le tableau IV.

TABLEAU IV

TRAITEMENT DE LA PREMIÈRE PÉRIODE ÉVOLUTIVE	NOMBRE DE CURES	NOMBRE DE RÉMIS- SIONS COMPLÈTES	POURCEN- TAGE DE RÉMIS- SIONS COMPLÈTES
Hormone cortico-surrénalienne (à doses moyennes)	15	9	60 %
6-mercaptopurine	15	10	66 %
6-mercaptopurine et hormone cortico-surrénalienne	7	5	71 %
6-mercaptopurine + hormone cortico-surrénalienne + aminoptérine	3	3	100 %
Méthode actuelle	40	35	88 %

Ainsi le pourcentage des rémissions complètes est-il passé de 67 % avec les anciennes méthodes à 88 % avec notre méthode actuelle.

L'utilisation des hormones cortico-surrénaliennes à doses fortes a amélioré le pourcentage des rémissions qui est passé de 60 % à 88 %.

2) *Accidents thérapeutiques au cours du premier traitement.*

Dans le groupe des enfants soumis à la Δ_1 cortisone à doses relativement fortes, nous n'avons pas eu à déplorer d'accident thérapeutique. Dans le groupe d'enfants soumis à des traitements variés, il nous faut signaler une hémorragie intestinale abondante survenue au cours d'une crise aminoptérinique chez un enfant soumis à la triple association. Cette hémorragie fut curable.

3) *Durée de la première rémission complète.*

Dans le groupe des quarante enfants soumis à des traitements variés, la médiane de la durée de la première rémission est de deux mois; l'analyse de ce résultat en fonction du traitement est donnée dans le tableau V.

TABLEAU V

PÉRIODE ÉVOLUTIVE TRAITEMENT DE LA PREMIÈRE	NOMBRE DE RÉMISSIONS COMPLÈTES	MÉDIANE DE LA DURÉE DE LA 1 ^{re} RÉMISSION (EN MOIS)
Hormone cortico-surrénalienne (à doses moyennes)	9	2
6-mercapto-purine	10	2,5
Hormone cortico-surrénalienne + 6-mercapto-purine	5	3
Hormone cortico-surrénalienne + 6-mercapto-purine + aminoptérine	3	1
Méthode actuelle	35	7

On peut aussi constater que la durée de la première rémission avec la combinaison actuelle est supérieure à l'addition simple des durées de la rémission due aux corticoïdes et de la rémission due à la 6-mercapto-purine telles qu'elles apparaissent sur le tableau. Ces faits semblent prouver l'intérêt d'un traitement d'entretien.

4) *Nombre de rémissions.*

Parmi les quarante dossiers de l'ancien groupe, se comptent quarante-sept rémissions complètes. Onze enfants ont eu deux rémissions; deux enfants en ont eu trois; un enfant en a eu quatre.

Parmi les quarante dossiers du groupe actuel, se comptent pour le moment quarante-cinq rémissions. Six enfants ont eu deux rémissions. Deux enfants en ont eu trois.

5) *Temps de rémissions.*

Nous définissons comme « temps de rémission » la durée globale pendant laquelle l'enfant, au cours de sa maladie, s'est trouvé

en rémission complète. La médiane de cette durée dans l'ancien groupe est trois mois. L'analyse de ce résultat en fonction du premier traitement administré est donnée dans le tableau VI.

TABLEAU VI

PRODUIT UTILISÉ AU COURS DE LA PREMIÈRE PÉRIODE ÉVOLUTIVE	MÉDIANE DU TEMPS DE RÉMISSION (EN MOIS)
Hormone cortico-surrénalienne	2
6-mercapto-purine	4
Hormone cortico-surrénalienne + 6-mercapto-purine	5
Hormone cortico-surrénalienne + 6-mercapto-purine + aminoptérine	2
Traitement actuel	8

La médiane du temps de rémission dans le groupe actuel est 8 mois.

6) *Durée d'évolution de la leucose.*

Dans l'ancien groupe, la médiane de la durée d'évolution de la leucose à partir des premiers signes cliniques est 9 mois.

Le tableau VII montre l'analyse des résultats en fonction du premier traitement.

TABLEAU VII

MÉTHODE UTILISÉE AU COURS DE LA PREMIÈRE PÉRIODE ÉVOLUTIVE	MÉDIANE DE LA DURÉE DE L'ÉVOLUTION DE LA LEUCOSE
Hormone cortico-surrénalienne (à doses moyennes)	10 mois
6-mercapto-purine	9 mois
Hormone cortico-surrénalienne + 6-mercapto-purine	13 mois
Hormone cortico-surrénalienne + 6-mercapto-purine + aminoptérine	7 mois
Méthode actuelle	Actuellement en vie

D'autre part, quinze enfants ont survécu 12 mois ou plus de douze mois à partir des premières manifestations de la leucose. Le fait que neuf des enfants du groupe actuel soient encore en vie nous interdit d'indiquer de façon valable la médiane de la durée d'évolution ici ; nous nous contenterons de comparer le pourcentage d'enfants ayant atteint ou dépassé 12 mois dans l'ancien groupe et dans le groupe actuel.

Le résultat est le suivant :

- a) Anciennes méthodes : 37 %.
- b) Méthode actuelle : 88 %.

III

DISCUSSION

La prescription systématique à quarante enfants âgés de moins de quinze ans atteints de leucose aiguë du type lymphoblastique d'un traitement d'attaque par la Δ_1 cortisone, au cours de la première période évolutive, permet d'affirmer la supériorité des dérivés à activité cortisonique forte; le pourcentage des premières rémissions complètes dues à la Δ_1 cortisone à la dose quotidienne de 3 milligrammes par kilo est nettement plus élevé qu'avec les autres méthodes et singulièrement les premiers dérivés corticoïdes. L'application d'un traitement d'entretien multiplie plus de trois fois la durée de la première rémission complète, supérieure à la simple addition de la durée habituelle des rémissions provoquées par les hormones corticostéroïdiennes et des rémissions dues aux drogues antimétaboliques; il semble donc que le traitement d'entretien qui détruit les premiers mutants résistants au traitement d'attaque à mesure de leur apparition ait un avantage spécifique. Cette prolongation de la durée de la première rémission complète présente de l'intérêt à plus d'un titre: elle permet plus longtemps à l'enfant l'illusion d'une santé presque normale; elle réduit la fréquence des hospitalisations; elle diminue le nombre des transfusions de sang, fait auquel les tentatives actuelles de greffe médullaire donnent tout son poids; elle a pour conséquence une prolongation incontestable de la durée d'évolution des leucoses puisqu'un peu plus d'un tiers des enfants survivaient douze mois précédemment et que cette proportion approche maintenant 90 %.

Cependant, la question se pose de savoir s'il est possible d'améliorer cette méthode. Cette question ne se justifie qu'à partir de la première rechute; les faits montrent en effet que chez 22 % des enfants seulement, la Δ_1 cortisone entraîne une deuxième rémission complète; nous avons vu également que chez les enfants encore sensibles, les modifications cliniques et hématologiques étaient relativement précoces; il est peut-être raisonnable alors, si au vingtième jour il n'y a pas d'amélioration hématologique ou encore pas de ces leucopénies profondes dont nous avons constaté qu'elles annonçaient avec une fréquence non négligeable la rémission complète, d'avoir recours à l'aminoptérine. Par contre, lorsque la Δ_1 cortisone, seule, aura

entraîné une deuxième rémission complète, il nous paraît légitime de continuer à lui appliquer le traitement d'entretien par la 6-mercapto-purine; en effet, nous avons vu qu'en utilisant ce produit, la médiane de la durée de la deuxième rémission complète a été trois mois, ce qui au dixième mois d'évolution d'une leucose aiguë n'est pas méprisable; pour la deuxième rechute, il nous semble que la Δ_1 cortisone devra être prescrite avec les réserves que nous venons de formuler, c'est-à-dire recours à une autre série chimique si au vingtième jour des modifications favorables ne sont pas survenues; enfin, il serait peut-être avantageux d'appliquer à cette deuxième rémission complète l'aminoptérine comme traitement d'entretien systématique.

RÉSUMÉ et CONCLUSIONS

A quarante enfants âgés de moins de quinze ans atteints de leucose aiguë lymphoblastique a été appliquée la méthode thérapeutique suivante: traitement d'attaque lors de la première période évolutive et lors des rechutes par la Δ_1 cortisone à raison de 3 milligrammes par kilo de poids et par jour; traitement d'entretien au cours des rémissions par les antimétabolites; la comparaison entre cette méthode et celles qui avaient été appliquées jusqu'à présent dans le même service, chez des enfants du même âge présentant des leucoses de même type cytologique permet d'attribuer à la nouvelle combinaison l'augmentation de la fréquence des premières rémissions complètes, l'augmentation de la durée des rémissions complètes et la prolongation de la survie des enfants à partir des premières manifestations leucosiques.

BIBLIOGRAPHIE

1. ADAMS (W.S.), VALENTINE (W.N.), BASSETT (S.H.) et LAWRENCE (J.S.). — *The effect of cortisone and A.C.T.H. in leukemia*. J. Lab. Clin. Med., 1952, 39: 570.
2. BARRETT (M.K.) et HANSEN (W.H.). — *Resistance to tumor implantation induced by red cell stromata*. Cancer Res., 1953, 13: 269.
3. BERMAN (L.) et AXELROD (A.R.). — *Effect of methane on malignant diseases. Clinical, hematologic and histologic observation on patients with carcinoma, leukemia and related diseases*. Am. J. Clin. Pathol., 1948, 18: 104.
4. BERNARD (J.) et BESSIS (M.). — *Réflexions sur le traitement des leucoses aiguës par l'exsanguino-transfusion*. Sang, 1948, 19: 45.
5. BERNARD (J.) et MATHÉ (G.). — *Le traitement des leucoses aiguës par l'association cortisone-antifoliques*. Cong. Europ. Hématol., Rome 1951, in C.R. p. 414.
6. BERNARD (J.) et MATHÉ (G.). — *Etude des leucoses aiguës de l'enfant traitées par l'association antifoliques-cortisone*. Le Sang, 1952, 23: 12.
7. BERNARD (J.) et MATHÉ (G.). — *Quelles sont les meilleures associations et combinaisons thérapeutiques dans les leucoses aiguës?* Colloque Int. Chimiothérapie, Paris 1957, in « La chimiothérapie des cancers et des leucémies », C.R., p. 101, 1 vol. Paris 1958, C.N.R.S. Edit.
8. BERNARD (J.) et MATHÉ (G.). — *Critique des méthodes d'évaluation des résultats obtenus par les produits chimiothératiques; cas particulier des hémopathies*. Colloque Int. Chimiothérapie des Cancers et Leucémies, Paris 1957, in C.R., p. 17, 1 vol., 1958, C.N.R.S. Edit.

9. BERNARD (J.), MATHÉ (G.), BOIVIN (P.) et WEIL (M.). — *Etude thérapeutique de deux nouveaux antimitotiques: la thioguanine et le corps C.B. 1348*. Symposium sur les antimitotiques, San Remo 1955, p. 137, in C.R., 1 vol., Rome 1955. Giuseppe Edit.
10. BERNARD (J.), MATHÉ (G.) et CHAVELET (F.). — *Recherche des facteurs étiologiques favorisant la surinfection à candida albicans dans les hémopathies malignes. Etude portant sur 22 observations*. Sem. Hôp. Paris, 1957, 21: 1323.
11. BERNARD (J.), MATHÉ (G.) et DROUHET (E.). — *Les infections à candida albicans au cours des hémopathies décompensées et leur traitement par la nystatine*. Sang, 1955, 26: 490.
12. BERNARD (J.), MATHÉ (G.), WEIL (M.) et SAUTIER (C.). — *I metodi moderni di trattamento delle leucemie acute. Combinazioni, associazioni e indicazioni. Studio di 107 osservazioni personali recenti*. Rec. Prog. Med., 1956, 21: 93.
13. BESSIS (M.). — *The use of replacement transfusion in diseases other than hemolytic disease of the newborn*. Blood, 1949, 4: 324.
14. BESSIS (M.) et BERNARD (J.). — *Remarquables résultats du traitement par l'exsanguino-transfusion d'un cas de leucémie aiguë*. Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1947, 28-29: 871.
15. BIERMAN (H.R.), COHEN (P.), Mc CLELLAND (J.N.) et SHIMKIN (M.B.). — *The effect of transfusions and antibiotics upon the duration of life in children with lymphogenous leukemia*. Jour. Pediat., 1950, 37: 455.
16. BIERMAN (H.R.), CRILE (D.M.), DOD (K.S.), KELLY (K.H.), PETRAKIS (N.L.), WHITE (L.P.) et SHIMKIN (M.B.). — *Remissions in leukemia of childhood following acute infectious disease*. Cancer, 1953, 6: 591.
17. BIERMAN (H.R.), KELLY (K.H.) et CORDES (F.). — *The behavior of leukemic cells during continuous cross-transfusions between patients with leukemia and other neoplastic diseases*. Cancer Res., 1951, 11: 236.
18. BIRGE (R.F.), JENKS (A.L. Jr) et DAVIS (S.K.). — *Spontaneous remission in acute leukemia*. Journ. Am. Med. Assoc., 1949, 140: 589.
19. BURCHENAL (J.H.). — *Clinical effects of analogs of folic acid, purines, pyrimidines and amino acids*. Federation Proc., 1954, 13: 760.
20. BURCHENAL (J.H.). — *Therapy of acute leukemia*. VII^e Cong. Soc. Intern. Hematol., in C.R., p. 37.
21. BURCHENAL (J.H.) et KARNOFSKY (D.A.). — *Drugs and radiation in the treatment of leukemia*. Cornell Conf. Therapy, 1953, 6: 63.

22. BURCHENAL (J.H.), MURPHY (M.L.), ELLISON (R.R.), SYKES (M.P.), TAN (T.C.), LEONE (L.A.), KARNOFSKY (D.A.), CRAVER (L.F.), DARCEON (H.W.) et RHOADS (C.P.). — *Clinical evaluation of a new antimetabolite, 6-Mercaptopurine, in the treatment of leukemia and allied diseases*. Blood, 1953, 8: 965 et Am. J. M. Sc., 1954, 228: 371.
23. *Colloque International du C.N.R.S. sur « La Chimiothérapie des cancers et des leucémies »*. Paris, mai 1957. Publiés par BERNARD (J.) et MATHÉ (G.), 1 vol., Paris 1958, C.N.R.S. Edit.
24. COLSKY (J.), GREENSPAN (E.M.) et WARREN (T.N.). — *Hepatic fibrosis in children with acute leukemia after therapy with folic acid antagonists*. Arch. Path., 1955, 59: 198.
25. COLSKY (J.), MEISELAS (L.E.), ROSEN (S.J.) et SCHULMAN (I.). — *Response of patients with leukemia to 8-Azaguanine*. Blood, 1955, 10: 482.
26. *Conf. on 6-Mercapto-purine*. Ann. N.Y. Acad. Sc., 1955, 60: 183.
27. CURRERI (A.R.), ANSFIELD (F.J.), Mc IVER (F.A.), WAISMAN (H.A.) et HEIDELBERGER (C.). — *Clinical studies with 5-fluorouracil*. Cancer Research, 1958, 18: 478.
28. DAMESHEK (W.). — *The outlook for the eventual control of leukemia*. New Engl. J. Med., 1954, 250: 131.
29. DAMESHEK (W.), FREEDMAN (M.H.) et STEINBERG (L.). — *Folic acid antagonists in the treatment of acute and subacute leukemia*. Blood, 1950, 5: 898.
30. DAMESHEK (W.) et GUNZ (F.). — *Leukemia*. 1 vol., N.Y. 1958, Grund et Stratton éd.
31. DELTOUR (G.), WEINMANN (S.), BILSKI-PASQUIER (G.) et BERNARD (J.). — *Les effets des doses massives de cortisone. (Etude du métabolisme et des propriétés biologiques de la cortisone chez les leucosiques traités par les doses massives de cortisone)*. Sem. Hôp. Paris, 1955, 20: 1141.
32. DENOIX (P.). — *Critique des méthodes d'évaluation des résultats obtenus par les produits chimiothératiques en cancérologie clinique*. Colloque Chimiothérapique Cancers et Leucémies, Paris 3 et 4 mai 1957, C.N.R.S. éd., 1958, p. 13.
33. DREYFUS (B.). — *Les rémissions de la leucémie aiguë*. Sang, 1948, 19: 570.
34. DREYFUS (B.). — *Influence de la cortisone sur dix leucoses de l'adulte*. Sang, 1952, 23: 249.
35. ELLISON (R.R.), KARNOFSKY (D.A.), STERNBERG (S.S.), MURPHY (M.L.) et BURCHENAL (J.H.). — *Clinical trials of 0-diazoacetyl-L-serine (Azaserine) in neoplastic disease*. Cancer, 1954, 7: 801.

36. FARBER (S.). — *Proc. Second Conference on folic acid antagonists in the treatment of leukemia*. Blood, 1952, 7: 109 (supplément).
37. FARBER (S.), APPLETON (R.), DOWNING (V.H.), HEALD (F.), KING (J.P.) et TOCH (R.). — *The treatment of acute leukemia in children by folic acid antagonists, A.C.T.H. and cortisone. A summary of five years experience*. Proc. 4th Intern. Cong. Intern. Soc. Hematol., 1954, 150.
38. FARBER (S.), DIAMOND (L.K.), MERCER (R.D.), SYLVESTER (R.F. Jr) et WOLFF (J.A.). — *Temporary remissions in acute leukemia in children produced by folic acid antagonist, 4-Aminopteroyl-Glutamic Acid (Aminopterin)*. New England Jour. Med., 1948, 238: 787.
39. FESSAS (F.), WINTROBE (M.M.), THOMPSON (R.B.) et CARTWRIGHT (G.E.). — *Treatment of acute leukemia with cortisone and corticotropin*. Arch. Int. Med., 1954, 94: 384.
40. FLORIJSN (E.). — *On the action of arsenite and urethane in leukaemia and polycythemia*. Acta Haematol., 1950, 3: 268.
41. FORKNER (C.E.). — *Leukemia and allied disorders*. New-York, The Macmillan Company, 1938 (Bibliography).
42. FOUNTAIN (J.R.). — *Treatment of leukemia and allied disorders with 6-Mercaptopurine*. Brit. M. J., 1955, 1: 1119.
43. HALL (B.H.), RICHARDS (M.D.), WILLET (F.M.) et FEICHTMEIR (T.V.). — *Clinical experience with 6-Mercaptopurine in human neoplastic*. Ann. N.Y. Acad. Sc., 1954, 60: 374.
44. HAUT (A.), ALTMAN (S.J.), CARTWRIGHT (G.E.) et WINTROBE (M.M.). — *The influence of chemotherapy on survival in acute leukemia*. Blood, 1955, 10: 875.
45. HITCHINGS (G.H.) et RHOADS (C.P.). — *6-Mercaptopurine*. Ann. New-York Acad. Sc., 1954, 60: 183.
46. INTROZZI (P.) et MARINONE (G.). — *La terapia delle leucemie*. 1 vol. Pavie, 1955. Edizioni di Haematologica.
47. KARNOFSKY (D.A.). — *The bases for cancer chemotherapy*. Stanford Med. Bull., 1948, 6: 257.
48. KINGSLEY-PILLERS (E.M.), BURCHENAL (J.H.), ELIEL (L.P.) et PEARSON (O.H.). — *Resistance to corticotropin, cortisone and folic acid antagonists in leukemia*. J. Am. Med. Assoc., 1952, 148: 987.
49. LAW (L.W.). — *Résistance des néoplasmes aux agents chimiques*, p. 301 in *La Chimiothérapie des Cancers et des Leucémies*, 1 vol. publié par J. BERNARD et G. MATHÉ. Paris 1958, C.N.R.S. éd.
50. LEBON (J.) et GELIN (G.). — *Sur l'utilisation des doses massives de cortisone en hématologie*. Bull. Mem. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1955, 71: 51.

51. Mc IVER (F.A.), CURRERI (A.R.), MEYER (O.O.), SCHILLING (R.F.) et WAISMAN (H.A.). — *Clinical studies with 5-fluoro-uracil*. Proc. Am. Assoc. Cancer Res., 1957, 2: 230.
52. MARCHAL (G.), BILSKI-PASQUIER (G.), DUHAMEL (G.) et CORNET. — *Les formes prolongées des leucoses aiguës*. VII^e Cong. Soc. Intern. Hematol., Rome 1958, in C.R., p. 32.
53. MATHÉ (G.). — *Les moyens actuels de la chimiothérapie des affections tumorales*. P. 139 in Année O.R.L., 1 vol., Paris 1957, Masson éd.
54. MATHÉ (G.). — *Transfusion et greffe de cellules myéloïdes chez l'homme*. Colloque sur les problèmes biologiques des greffes, Liège, mars 1959, sous presse.
55. MATHÉ (G.). — *Application of hematopoietic cell grafts to the treatment of leukemias and allied diseases*. Blood, 1959, à paraître.
56. MATHÉ (G.) et BERNARD (J.). — *Essai de traitement par l'irradiation X suivie de l'administration de cellules myéloïdes homologues, de souris Ak atteintes de leucémie spontanée très avancée*. Journée Et. Clin. Biol., juin 1958. Analyse in Rev. Fr. Et. Clin. Biol., 1958, 3: 682. Et Bull. Assoc. Fr. Et. Cancer, 1958, 4: 289.
57. MATHÉ (G.) et BERNARD (J.). — *Essai de traitement des leucémies expérimentales par l'irradiation et la greffe de moelle osseuse*. Deutscher Krebscongress, mars 1958.
58. MATHÉ (G.) et BERNARD (J.). — *Traitement de la leucémie 1210 de la souris par l'irradiation X suivie de greffe de cellules hématopoïétiques normales isologues ou homologues, myéloïdes ou lymphoïdes, adultes ou embryonnaires*. Rev. Fr. Et. Clin. Biol., 1959, 4: n° 5.
59. MATHÉ (G.), BERNARD (J.) et MEAUME (J.). — *Les variétés cytologiques des leucoses aiguës*. Rev. Hématol., 1959, sous presse.
60. MATHÉ (G.), JAMMET (H.), PENDIC (B.), SCHWARTZENBERG (L.), DUPLAN (J.F.), MAUPIN (B.), LATARJET (R.), LARRIEU (M.J.), KALIC (D.) et DJUKIC (Z.). — *Transfusion et greffe de moelle osseuse homologue chez des humains irradiés à haute dose accidentellement*. Rev. Fr., Et. Clin. Biol., 1959, 4, n° 3.
61. MEYER (L.M.). — *Use of folic acid derivatives in treatment of human leukemia*. Trans. N. Y. Acad. Sc., 1948, 10: 99.
62. MEYER (L.M.), FINK (H.), SAWITSKY (A.), ROWEN (M.) et RITZ (N.D.). — *Aminopterin (a folic acid antagonist) in the treatment of leukemia*. Am. J. Clin. Pathol., 1949, 19: 119.
63. MEYER (O.), MIDDLETON (W.S.) et THEWLIS (E.W.). — *Therapeutic failure with certain organic substances in leukemia*. Folia haematol., 1935, 53: 166.

64. MILLER (F.R.), HERBUS (P.A.) et Coll. — *The treatment of lymphoblastic leukemia with crude myelokentric acid*. Blood, 1947, 2: 15.
65. PEARSON (O.H.), LI (M.C.), Mc LEAN (J.P.), LIPSETT (M.B.) et WEST (C.D.). — *The use of hydrocortisone in cancer*. Ann. N. Y. Acad. Sc., 1955, 61: 393.
66. PINEX (A.). — *Remissions in acute leukemia. The role of blood transfusion in treatment*. Acta Haematol., 1950, 3: 3.
67. PONCHER (H.G.), WAISMAN (H.A.), RICHMOND (J.B.), HORAK (O.A.) et LIMARZI (L.R.). — *Treatment of acute leukemia in children with and without folic acid antagonists*. J. Pediat., 1952, 41: 377.
68. Proc. Soc. Conf. on Folic Acid Antagonists. Leukemia treatment. Blood, 1952, 7: 92.
69. RHOADS (C.P.). — *Rational Cancer Chemotherapy*. Science, 1954, 119: 77.
70. ROSENTHAL (M.C.), SAUNDERS (R.H.), SCHWARTZ (L.I.), ZANNON (L.), SANTIAGO (E.P.) et DAMESHEK (K.W.). — *Use of adrenocorticotrophic hormone and cortisone in treatment of leukemia and leukosarcoma*. Blood, 1951, 6: 804.
71. ROSS (R.D.). — *Acute lymphocytic leukemia treated with A.C.T.H.* U.S. Army Forces M.J., 1953, 4: 395.
72. SKIPPER (H.E.), MITCHELL (J.H. Jr), BENNETT (L.L. Jr), NEWTON (M.A.), SIMPSON (L.) et EDISON (M.). — *Observations on inhibition of nucleic acid synthesis resulting from administration of nitrogen mustard, urethan, colchicine, 2,6-diaminopurine, 8-Azaguanine, potassium arsenite and cortisone*. Cancer Research, 1951, 11: 145.
73. SPIES (T.D.), LOPEZ (G.G.), MILANES (F.), TOCA (R.L.), REBOREDO (A.) et ARAMBURU (M.). — *A note on the effect of pituitary adrenocorticotrophic hormone (A.C.T.H.) and cortisone in ameliorating the symptoms of leukemia and of cortisone in Hodgkin's disease*. Southern Med. J., 1950, 43: 497.
74. SUZMAN (M.M.), GOLDBERG (B.) et HIRSCH (H.). — *Cortisone in acute lymphoblastic leukaemia. Report of cases*. Lancet, 1951, 1: 760.
75. SWANN (M.M.) et ZELMAN (S.). — *Myelokentric acid in the treatment of acute lymphoblastic leukemia*. Ann. Intern. Med., 1950, 33: 438.
76. TAYLOR (A.W.). — *Effects of glandular fever infection in acute leukemia*. Brit. M. J., 1953, 1: 589.
77. TRAN BA LOC et MATHE (G.). — *La chimiothérapie des cancers*. Vie Médic., 1958, 5: 548.

78. WESTON (J.T.) et GUIN (G.H.). — *Epithelial atypias with chemotherapy in 100 acute childhood leukemias*. Cancer, 1955, 8: 179.
 79. WILSON (S.J.). — *Observations on effect of various folic acid antagonists on acute leukemia*. Blood, 1951, 6: 1002.
 80. WINTROBE (M.M.), CARTWRIGHT (G.E.), FESSAS (P.), HAUT (A.) et ALTMAN (S.J.). — *Chemotherapy of leukemia, Hodgkin's disease and related disorders*. Ann. Int. Med., 1954, 41: 447.
 81. WINTROBE (M.M.), CARTWRIGHT (G.E.), PALMER (J.G.), KUHN (W.J.) et SAMUELS (L.T.). — *Effect of corticotropin and cortisone on the blood in various disorders in man*. Arch. Intern. Med., 1951, 88: 310.
 82. WINTROBE (M.M.), HANT (A.), CARTWRIGHT (G.E.) et ALTMAN (S.J.). — *The changing aspects of clinical investigation. A study of acute leukemia*. VII^e Cong. Soc. Intern. Hematol., in C.R., p. 55.
 83. WINTROBE (M.M.) et HUGULEY (C.M. Jr). — *Nitrogen mustard therapy for Hodgkin's disease, lymphosarcomas, the leukemias and other disorders*. Cancer, 1948, 1: 357. Ann. Int. Med., 1954, 41: 447.
 84. WINTROBE (M.M.), HUGULEY (C.M. Jr), Mc LENNAN (M.T.) et DE CARVALHO LIMA (L.P.). — *Nitrogen mustard as a therapeutic agent for Hodgkin's disease, lymphosarcoma and leukemia*. Ann. Intern. Med., 1947, 27: 529.
-

Vu le Doyen :

Léon BINET.

VU le Président de Thèse :

Jean BERNARD.

VU et PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'académie de Paris,

Jean SARRAILH.

